



Please Click here to view the drawing

Korean FullDoc.

(19) KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE

KOREAN PATENT ABSTRACTS

(11)Publication number: 1020020080838 A

(43)Date of publication of application: 26.10.2002

(21)Application number: 1020010020673

(22)Date of filing: 18.04.2001

(71)Applicant:

HAN MI PHARM. IND. CO., LTD.

(72)Inventor:

JANG, YEONG GIL
KIM, CHEOL GYEONG
KIM, HONG SEON
LEE, GWAN SUN
LEE, JAE HEON
PARK, CHEOL HYEON
PARK, GA SEUNG

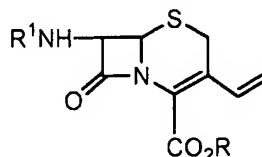
(51)Int. Cl.

C07D 501 /04

(54) SELECTIVE PREPARATION METHOD OF 3-(Z)-PROPHENYL CEPHEM COMPOUND

(57) Abstract:

PURPOSE: Provided is a selective preparation method of a 3-(Z)-prophenyl cephem compound which is used as an intermediate of cefprozil, a kind of oral cephalosporin antibiotics. CONSTITUTION: The 3-(Z)-prophenyl cephem compound represented by the formula(1) is selectively manufactured by reacting a phosphoranylidene cephem compound with acetaldehyde in a mixed solvent containing ether as an essential solvent under the presence of base. In the formula, R represents a carboxy protection group; R¹ represents hydrogen or R²CH₂CO-; and R² represents ethyl, 2-thiopen, phenyl, p-hydroxyphenyl or phenoxy.



copyright KIPO 2003

Legal Status

Date of request for an examination (20010418)

Notification date of refusal decision (00000000)

Final disposal of an application (registration)

Date of final disposal of an application (20030829)

Patent registration number (1004084300000)

Date of registration (20031124)

Number of opposition against the grant of a patent ()

BEST AVAILABLE COPY

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.
C07D 501/04

(11) 공개번호
(43) 공개일자

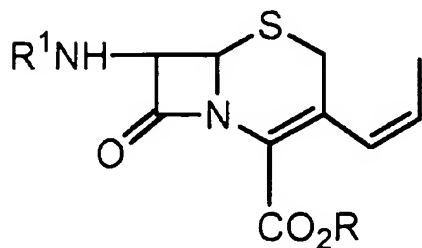
특2002-0080838
2002년10월26일

(21) 출원번호	10-2001-0020673
(22) 출원일자	2001년04월18일
(71) 출원인	한미약품공업 주식회사 대한민국 445-913 경기 화성군 팔탄면 하저리 893-5
(72) 발명자	이관순 대한민국 138-160 서울특별시송파구가락동극동아파트2-806 장영길 대한민국 138-180 서울특별시송파구상전동34-4 김홍선 대한민국 131-121 서울특별시중랑구중화1동290-30 이재현 대한민국 449-840 경기도용인시수지읍풍덕천신정마을5-1블럭상록아파트611-1201 박철현 대한민국 463-911 경기도성남시분당구정자동한솔주공5단지511-1005 박가승 대한민국 411-314 경기도고양시일산구일산4동1273-12 김철경 대한민국 472-900 경기도남양주시와부읍덕소리111-1주공2차아파트204-402
(74) 대리인	이현실 장성구
(77) 심사청구	있음
(54) 출원명	3-(Z)-프로페닐 세펩 화합물의 선택적인 제조 방법

요약

본 발명은 경구용 세팔로스포린계 항생제인 세프프로질의 중간체로 사용되는 하기 화학식 1의 3-(Z)-프로페닐 세펩 화합물의 선택적인 제조 방법에 관한 것으로, 포스포라닐리덴 세펩 화합물을 에테르를 필수 용매로 한 혼합 용매 중에서 염기의 존재하에 아세트알데하이드와 반응시키는 것을 그 특징으로 하며, 본 발명의 방법에 따름으로써 화학식 1의 3-(Z)-프로페닐 세펩 화합물을 선택적으로 용이하게 제조할 수 있고, 이를 세프프로질의 제조에 중간체로서 매우 유용하게 이용할 수 있다.

화학식 1



상기 식에서,

R은 카르복시 보호기를 나타내고,

R¹은 수소 또는 R²CH₂CO-를 나타내며,

R²는 에틸, 2-티오펜, 페닐, p-히드록시페닐 또는 페녹시를 의미한다.

명세서

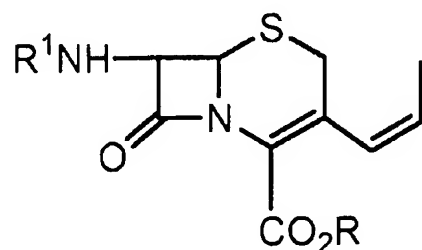
발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 경구용 세팔로스포린계 항생제인 세프프로질의 제조시 중간체로 사용되는 하기 화학식 1의 3-(Z)-프로페닐 세럼 화합물의 선택적인 제조 방법에 관한 것이다.

화학식 1



상기 식에서,

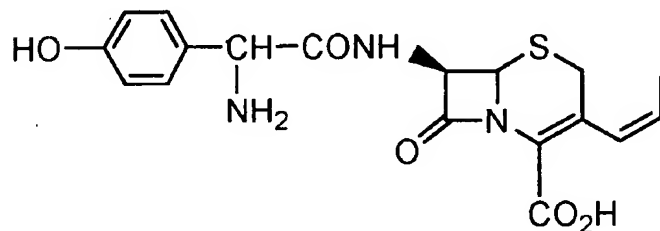
R은 카르복시 보호기를 나타내고,

R¹은 수소 또는 R²CH₂CO-를 나타내며,

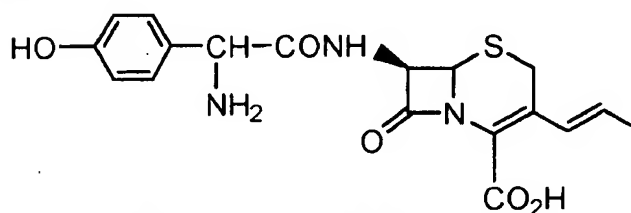
R²는 에틸, 2-티오펜, 페닐, p-히드록시페닐 또는 페녹시를 의미한다.

세프프로질은 단일 성분의 항생제가 아니라 Z-이성체 또는 시스(cis)-이성체로 통칭되는 하기 화학식 2의 BMY-28100 항생물질과 하기 화학식 3의 E-이성체 또는 트랜스(trans)-이성체로 통칭되는 BMY-28167 항생물질이 일정 비율로 혼합되어 있는 복합성분의 항생제이며, 그 비율은 항생물질 기준으로 Z-이성체를 89 내지 94 % (E-이성체 6 내지 11%) 함유하는 것으로 규정 되어있다.

화학식 2



화학식 3



세프프로질을 항성함에 있어서, 세럼 화합물의 C-3위치에 프로페닐 기를 도입하는 단계의 반응은 통상 Wittig(wittig) 반응을 통하여 수행되는데, 이때 프로페닐의 이중결합으로 인하여 입체적으로 Z-이성체와 E-이성체가 동시에 생성될 수밖에 없으며, 특히, 비선택적으로 반응이 진행되므로 한쪽의 이성체만을 전적으로 얻는다는 것은 극히 어렵게 현실이다. 그러나, 세프프로질의 항생물질 기준에 맞추기 위해서는 Z-이성체의 함유량을 89 내지 94 %, 즉 Z-이성체 대 E-이성체의 비율을 8.1 내지 15.7 대 1.0의 범위로 조절하여야만 되는데 그러한 점을 해결하기 위한 기술적인 접근이 결과적으로 무척 난제일 수밖에 없으며, 이는 기술원된 세프프로질 관련 특허들의 대부분이 Z-이성체와 E-이성체 간의 비율을 조절하는 방법에 대한 것이라는 점을 보더라도 해당 관련 기술이 매우 어려운 핵심 기술임을 알 수 있다.

E-이성체와 Z-이성체의 비율을 조절하기 위한 방법이 제시되어 있는 문헌으로서, 예를 들면 미국 특허 제 4,699,979 호에는 세펩의 7-위치 아미노기가 벤질리덴으로 보호되어 있는 포스포라닐리덴 화합물에 프로페닐 기를 도입하는 경우 LiBr를 약 10 당량 사용함으로써 Z-이성체와 E-이성체의 비율을 약 9:1로 조절하는 방법이 개시되어 있는데, 이 방법은 항생물질 기준에 적합한 비율로 중간체를 얻을 수 있다는 장점은 있으나, LiBr를 과량 사용해야만 되며, 7-위치의 아미노가 벤질리덴으로 보호되어 있는 포스포라닐리덴 화합물인 경우에만 적용이 되므로 벤질리덴이 아닌 다른 보호기로 보호된 세펩 화합물을 탈보호 반응을 시켜 아미노기를 유리시키고나서 아미노-유리된 세펩 화합물을 재차 벤질리덴으로 보호하는 이중의 번거로운 작업을 비효율적으로 진행하여야만 된다는 문제점이 있다.

또한, 미국 특허 제 4,727,070 호에는 Z-이성체와 E-이성체가 85:17의 비율로 혼합되어 있는 세프프로질을 아세톤과 반응시켜 이미다졸리디는 소등으로 전환시킨 다음 용해도 차이로 E-이성체의 이미다졸리디는 소등을 제거하고, 이어서 1N-HCl로 재차 세프프로질로 환원시킴으로써 원하는 Z-이성체가 월등히 함유된 세프프로질 (Z-이성체:E-이성체 = 98.5:1.5)을 얻을 수 있는 방법이 개시되어 있는데, 이 방법은 정제 효과가 무척 탁월하다는 장점은 있으나 정제를 위해서는 2단계, 즉 세프프로질을 이미다졸리디는 소등으로 전환시키는 공정과 이어서 염산을 가해 재차 세프프로질로 환원시키는 별도의 공정이 필요하고, 특히 두 단계 수율이 78%로서 22%에 해당하는 세프프로질의 손실이 발생되게 되는데 이는 제조원가에 상당한 부담을 주게 되며 더불어 Z-이성체의 함유량이 너무 많아도 항생물질 기준을 벗어난다는 문제점이 있다.

또한, 국제 특허출원 제PCT/EP 92/02965호에는 모든 보호기가 유리된 세펩 화합물을 염산 염, 알칼리 염, 아민 염의 형태로 전환시킴으로써 Z-이성체와 E-이성체 간에 나타나는 용해도 차이를 이용하여 E-이성체의 함량을 감소시키는 방법이 개시되어 있는데, 이 방법은 결정이 쉽게 침전되므로 여과를 통하여 용이하게 분리, 수득할 수 있다는 장점은 있으나, 제거되는 E-이성체의 양이 적어 비효율적이며 전반적으로 얻어지는 수율 또한 낮는데, 이러한 수율의 손실은 여러 단계를 거쳐 제조된 세펩 화합물의 손실이란 점에서 결국 앞서 예시한 이미다졸리디는의 경우와 마찬가지로 원가에 부담을 주는 문제점이 있다.

이상에서 살펴본 바와 같이 기 출원된 방법은 세펩의 중간체 또는 최종 산물을 통하여 비율을 조절하는데, 세펩 중간체를 통한 방법은 보호기가 한정됨으로써 이를 맞추기 위한 번거로운, 비효율적인 작업이 수반될 수밖에 없으며, 이 외의 방법들은 최종 단계에서 용해도 차이를 이용하여 그 비율을 조절하는 것이라 별도의 정제공정을 거쳐야 된다는 점 외에도 수율의 손실이 원가에 상당히 큰 부담을 줄 수밖에 없다는 문제점이 있다.

이에 본 발명자들은 전술한 공지의 방법들이 갖는 문제점을 해결하기 위하여 연구를 계속한 결과, 포스포라닐리덴 세펩 화합물을 에테르를 필수 용매로 한 2종의 혼합 용매 중에서 염기를 첨가하고 아세트알데하이드와 반응을 시킴으로써 화학식 1의 3-(Z)-프로페닐 세펩 화합물을 선택적으로 보다 용이하게 제조할 수 있게 되어 본 발명을 완성하게 되었다.

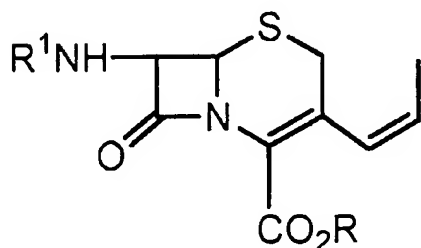
발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명의 목적은 경구용 세팔로스포린계 항생제인 세프프로질의 제조시 중간체로 사용되는 3-(Z)-프로페닐 세펩 화합물의 선택적인 제조 방법을 제공하는 것이다.

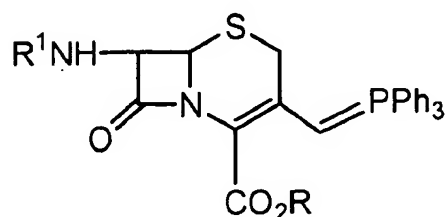
발명의 구성 및 작용

상기 목적에 따라 본 발명에서는, 하기 화학식 4의 포스포라닐리덴 세펩 화합물을 에테르를 필수 용매로 한 혼합 용매 중에서 염기의 존재하에 아세트알데하이드와 반응시키는 것을 포함하는, 화학식 1의 3-(Z)-프로페닐 세펩 화합물의 선택적인 제조 방법을 제공한다:

화학식 1



화학식 4



상기 식에서,

R은 카복시 보호기를 나타내고,

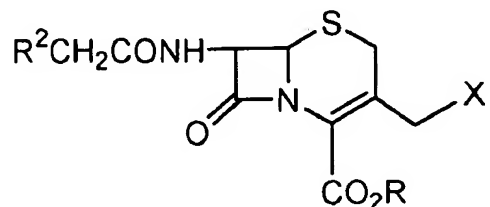
R¹은 수소 또는 R²CH₂CO-를 나타내며,

R²는 에틸, 2-티오펜, 페닐, p-히드록시페닐 또는 페녹시를 의미한다.

본 발명의 선택적 제조방법은 Z-이성체의 함유량이 90% 내지 94% (Z- 이성체 대 E-이성체의 비율이 9.0 내지 15.7 대 1.0 범위) 범위의 세펩 화합물을 제조할 수 있다.

한편, 본 발명에 따른 화학식 1의 3-(Z)-프로페닐 세펩 화합물의 제조에 사용되는 화학식 4의 포스포라닐리덴 세펩 화합물은 하기 화학식 5의 3-할로메틸 세펩 화합물로부터 용이하게 제조될 수 있으며, 특히 화학식 5의 화합물 중 R이 p-메톡시벤질이고, R²가 페닐이며, X가 Cl인 경우에는 GCLE라는 상품명으로 상업적으로 구입할 수 있다.

화학식 5



상기 식에서,

R 및 R²는 상기에서 정의한 바와 같고, X는 Cl, Br, I를 의미한다.

이하 본 발명을 더욱 상세히 설명하면 다음과 같다.

본 발명에 따른 화학식 4의 포스포라닐리덴 세펩 화합물은 화학식 5의 3-할로메틸 세펩 화합물을 트리페닐포스핀과 반응시켜 포스포늄염으로 만든 후 탄산나트륨이나 수산화나트륨 등과 같은 염기로 처리를 함으로써 85% 이상의 고수율로 용이하게 제조할 수 있다.

화학식 1에서의 카르복시 보호기는 통상적인 보호기를 의미하는데, 여기서 통상적인 보호기란 세팔로스포린계 화합물에서 관례적으로 사용되는 종류의 보호기를 의미하는 것으로, 기술적으로 잘 알려진 t-부틸, 알릴, 벤질, p-메톡시벤질, p-니트로벤질, 트리페닐메틸, 디페닐메틸 등이 포함된다.

본 발명의 화학식 1의 3-(Z)-프로페닐 세펩 화합물은, 화학식 4의 포스포라닐리덴 세펩 화합물을 에테르를 필수 용매로 한 2종의 혼합 용매 중에서 염기를 첨가하고 아세트알데하이드와 반응시킴으로써 제조할 수 있는데, 이때 사용되는 에테르가 화학식 1의 3-(Z)-프로페닐 세펩 화합물의 함유량을 선택적으로 조절하는데 중요한 역할을 한다. 화학식 4의 포스포라닐리덴 화합물 또는 화학식 5의 3-할로메틸 세펩 화합물을 위티그 반응 시 통상적으로 사용하는 용매, 예를 들면 메틸렌 클로리드, 테트라히드로퓨란 등을 사용하여 반응을 진행시키면 여타 반응조건, 예를 들면 반응 온도, 반응 시간, 염기, 촉매 등을 다양하게 변화시켜 주어도 Z-이성체의 함유량을 83% 이상(Z-이성체 대 E-이성체의 비율 5:1 이상)으로 조절하기가 극히 어려우나, 에테르를 필수 용매로 하고 기타 용매를 혼합하여 반응을 진행시키는 경우에는 Z-이성체의 함유량을 90% 이상으로 조절하는 것이 가능하다. 화학식 4의 포스포라닐리덴 화합물 대신 화학식 5의 3-할로메틸 세펩 화합물을 출발물질로 하여 일련의 위티그 반응을 시키는 경우에는, 화학식 4의 포스포라닐리덴 화합물을 정제하여 불순물을 제거한 후 사용하는 것이 바람직하다.

본 발명의 방법에서 에테르는 화학식 4의 포스포라닐리덴 화합물의 용해도 때문에 단독으로 사용할 수는 없고 에테르 이외의 기타 용매를 혼합하여 반응을 진행시켜야 되는데, 그러한 혼합 용매로는 아세토니트릴, 테트라히드로퓨란, 1,4-디옥산, 에틸 아세테이트, 메틸 아세테이트 등을 사용할 수 있고, 이 중 테트라히드로퓨란이 가장 바람직하다.

본 발명의 반응에 사용되는 용매의 전체 사용량은 화학식 4의 포스포라닐리덴 화합물을 기준으로 5 내지 30 배(부피/중량), 바람직하게는 10 내지 20 배(부피/중량)이며, 필수 용매인 에테르 대 부용매인 기타 용매의 혼합비율은 3:1 내지는 1:2 범위가 바람직하며, 그 비율을 벗어나게 되면 수율이 감소하고 Z-이성체의 함유량도 떨어지게 된다.

화학식 4의 포스포라닐리덴 세펩 화합물 1.0 당량에 대한 아세트알데하이드의 사용량은 10 내지 50 당량, 바람직하게는 15 내지 30당량 범위이다.

한편, 본 발명의 반응의 수율을 높이기 위해서는 염기의 첨가가 필수적이다. 염기를 사용하지 않고 반응을 시키는 경우에도 반응은 진행되지만 그 수율은 40 내지 60%에 불과하나, 반면에 일정량의 염기를 첨가하게 되면 80% 이상의 수율로 Z-이성체를 수득할 수가 있으며, 특히 Z-이성체의 함유량도 변하지 않고 90%이상을 유지한다. 상기 반응에서 사용되는 염기로는 유기 염기로 트리에틸아민, N-메틸모포란, 피롤리딘, 피페리딘, 벤질아민, 디에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 디메틸에틸아민, 디메틸벤질아민, 트리에탄올아민, 테트라메틸에틸렌디아민, 디메틸에틸리덴디아민 등이 있고 무기 염기로 탄산 나트륨, 수산화 나트륨, 수산화 리튬, 수산화 칼륨 등이 있으며, 이 중 트리에틸아민, 수산화 나트륨이 가장 바람직하다.

염기의 사용량은, 상기 유기 염기 전체 및 무기 염기 중 탄산 나트륨의 경우, 화학식 4의 포스포라닐리덴 세펩 화합물 1.0 당량에 대하여 0.1 내지 1.0 당량, 바람직하게는 0.2 내지 0.4 당량 범위이며, 무기 염기 중 수산화 나트륨, 수산화 리튬, 수산화 칼륨의 경우에는 0.01 내지 0.1 당량, 바람직하게는 0.02 내지 0.05 당량 범위이다.

본 발명의 방법에서 반응온도는 5 내지 40℃, 특히 10 내지 30℃가 바람직하며, 반응 완결에 소요되는 시간은 반응온도, 염기의 종류 및 염기의 사용량에 따라 변할 수 있으나, 대략 8 내지 20 시간이면 충분하다.

본 발명의 방법은 화학식 4의 포스포라닐리덴 세펩 화합물을 아세트알데하이드와 반응시킴에 있어 에테르를 필수 용매로 한 2종의 혼합 용매를 사용하는데 가장 큰 특징이 있는 것으로서, 반응의 구성이 종래의 Z-이성체 제조 기술에 비하여 간단하고, 다른 물질로 전환한 후 다시 환원하는 공정 등과 같은 번거로운 별도의 정제 공정이 필요하지 않으며, 최초 반응단계에서 비율 조절이 이루어져 최종단계에서 행하던 것에 비하여 원가에 부담도 주지 않으며, 무엇보다 3-(Z)-프로페닐 세펩 화합물을 80% 이상의 고수율로, 특히 세프프로질의 활성물질 기준 규격에 적합한 90 내지 94% 범위의 함유량으로 수득할 수 있다.

이하, 본 발명을 실시예에 의거하여 보다 상세하게 설명하고자 하나, 이는 본 발명의 구성 및 작용의 이해를 돕기 위한 것일 뿐이며 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

제조예: 8-옥소-7-페닐아세트아미도-3-[(트리페닐-15-포스포라닐리덴)-메틸-5-티 아-1-아자-비시클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카르복실산 p-메톡시벤질 에스테르의 제조 (출발물질인 포스포라닐리덴 화합물의 합성에)

3-클로로메틸-7-페닐아세트아미도-3-세펜-4-카르복실산 p-메톡시벤질 에스테르 (3-클로로메틸 세펜 화합물:GCLE) 100g (0.205몰), 요오드화나트륨 32.3g (0.216몰) 및 트리페닐포스핀 59.1g (0.226몰)을 메틸렌 클로리드 100ml, 테트라히드로퓨란 200ml 및 물 50ml과 혼합한 후 30 내지 35 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 후 온도를 상온으로 낮추고 10% 티오황산나트륨 수용액 500ml를 가한 다음 30분간 교반하였다. 혼합액에서 물층을 제거하고 유기층에 수산화 나트륨 9g(0.226몰)을 물 500ml에 녹인 용액을 가하였다. 이 반응물을 1시간 동안 상온에서 강하게 교반한 다음 물층을 제거하고 10% 티오황산나트륨 수용액 500ml를 가하고 30분간 교반하였다. 다시 물층을 제거하고 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 증류하였다. 흑갈색의 시럽상 잔사에 아세톤 500ml를 가하여 녹인 다음 30분간 천천히 교반하고 약 0°C로 냉각한 후 생성된 고체를 여과하였다. 아세톤으로 세척한 다음 진공 건조하여 황색의 목적 화합물 124g(수율:85%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}(\delta, \text{CDCl}_3)$: 2.44, 2.66(2H, ABq, C-2), 3.59(2H, s, PhCH_2), 3.85(3H, s, -OCH

$_3$), 5.06~5.24(3H, m, $\text{CO}_2\text{-CH}_2$, C-6), 5.52(1H, d, C-7), 6.83(1H, d, 벤젠환-H), 7.12~7.65(23H, m, -CH=CPPh $_3$, 벤젠환-H)

실시예 1: 7-페닐아세트아미도-3-[(프로펜-1-일)-3-세펜-4-카르복실산 p-메톡시벤질 에스테르의 제조 (본 발명의 목적하는 Z-프로페닐 세펜 화합물의 합성에)

염화 나트륨 200g, 물 1L, 에테르 1L, 테트라히드로퓨란 500ml 및 0.1N-수산화 나트륨 28ml를 혼합하고 10°C로 냉각시킨 다음, 여기에 상기 제조예에서 제조된 포스포라닐리덴 화합물 100g을 가하고 아세트알데하이드 140ml를 정적하였다. 반응혼합물을 10 내지 15°C로 유지하며 20시간 동안 교반하였다. 반응이 완결되면 진한 염산 10ml를 가하고 다시 10분간 교반한 후 유기층을 분리하여 무수 황산 마그네슘으로 건조하였다. 유기층을 여과하고 증류한 다음, 수득된 반고상 잔사에 이소프로판올 150ml를 가하고, 혼합액을 환류시킨 후 상온으로 냉각시키며 천천히 교반하였다. 약 0°C로 냉각하고 석출된 고체를 여과한 다음 이소프로판올로 세척하고 진공 건조하여 미황색의 목적 화합물 57.8g(수율:86%)을 수득하였다.

Z-이성체의 함유량: 91.5% (Z-이성체 대 E-이성체의 비율: 10.8 대 1.0)

$^1\text{H-NMR}(\delta, \text{DMSO}-d_6)$: 1.52(3Hx10.8/11.8, d, (Z)-CH $_3$), 1.73(3Hx1.0/11.8, d, (

E)-CH $_3$), 3.36~3.68(4H, m, PhCH_2 , C-2), 3.75(3H, s, -OCH $_3$), 5.06~5.24(3H, m, CO

$_2\text{-CH}_2$, C-6), 5.52~5.69(2H, d, -CH=CH(CH $_3$), C-7), 6.06(1H, d, -CH=CH(CH $_3$)), 6.91(2H, d, 벤젠환-H), 7.19~7.62(7H, m, 벤젠환-H)

비교예: 7-페닐아세트아미도-3-[(프로펜-1-일)-3-세펜-4-카르복실산 p-메톡시벤질 에스테르의 제조 (에테르를 사용하지 않은 경우의 Z-프로페닐 세펜 화합물의 합성)

염화 나트륨 200g을 물 1L에 용해시키고 여기에 테트라히드로퓨란 1,500ml 및 0.1N-수산화 나트륨 28ml를 가한 다음, 생성혼합물을 10°C로 냉각시키고 상기 제조예에서 제조된 포스포라닐리덴 화합물 100g을 단반에 가한 후 아세트알데하이드 140ml를 정적하였다. 반응혼합물을 10 내지 15°C로 유지하며 20시간 동안 교반하였다. 진한 염산 10ml를 반응액에 가하고 10분간 더 교반한 후 유기층을 분리하고 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 건조된 유기층을 여과하고 증류한 다음, 수득된 반고상 잔사에 이소프로판올 150ml를 가하고 환류시킨 후 상온으로 냉각시키며 천천히 교반하였다. 이때, 고체가 석출되기는 하나 에테르를 사용하였을 때에 비하면 석출 속도가 느렸다. 0°C 내외로 냉각하고 석출된 고체를 여과한 다음 이소프로판올로 세척하고 진공 건조하여 미황색의 목적 화합물 36.3g(수율:54%)을 수득하였다.

Z-이성체의 함유량: 82.1% (Z-이성체 대 E-이성체의 비율: 4.6 대 1.0)

$^1\text{H-NMR}(\delta, \text{DMSO}-d_6)$: 1.53(3Hx4.6/5.6, d, (Z)-CH $_3$), 1.75(3Hx1.0/5.6, d, (E

) -CH $_3$), 3.34~3.67(4H, m, PhCH_2 , C-2), 3.73(3H, s, -OCH $_3$), 5.04~5.21(3H, m, CO

$_2\text{-CH}_2$, C-6), 5.51~5.67(2H, d, -CH=CH(CH $_3$), C-7), 6.04(1H, d, -CH=CH(CH $_3$)), 6.87(2H, d, 벤젠환-H), 7.20~7.63(7H, m, 벤젠환-H)

실시예 2: 7-아미도-3-[(프로펜-1-일)-3-세펜-4-카르복실산 p-메톡시벤질 에스테르 염산염의 제조

오염화인 32.6g (0.157몰)을 메틸렌 클로리드 250ml에 현탁시키고 -20°C 까지 냉각시킨 다음, 여기에 피리딘 11.7ml (0.146몰)을 온도를 -10°C 이하로 유지시키며 천천히 정적하였다. 정적이 완료된 후, 생성혼합물을 30분간 교반시키고, 여기에 상기 실시예 1에서 제조된 Z-프로페닐 세펜 화합물 50g(0.104몰)을 가한 후 0 내지 -5 °C에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응이 끝난 후 반응혼합물을 다시 -20°C로 냉각한 후 여기에 1,3-부탄디올 68ml를 정적하고 생성혼합물을 상온에서 1.5시간동안 교반하였다. 물 250ml를 가하여 세척하고 유기층을 분리하여 무수 황산 마그네슘으로 건조한 다음 여과하고 여액을 증류하였다. 수득된 흑적색 오일상 잔사에 에틸 아세테이트 250ml를 가하고 1시간 동안 교반한 다음 에테르 250ml를 정적하였다. 혼합액을 30분간 더 교반하고 석출된 고체를 여과한 다음, 에테르로 세척 후 진공 건조하여 당황색의 목적 화합물 36.3g(수율:88%)을 수득하였다.

Z-이성체의 함유량: 91.9% (Z- 이성체 대 E- 이성체의 비율: 11.3 대 1.0)

$^1\text{H-NMR}(\delta, \text{DMSO}-d_6)$: 1.53(3Hx11.3/12.3, d, (Z)-CH $_3$), 1.82(3Hx1.0/12.3, d, (E

) -CH $_3$), 3.65(2H, q, C-2), 3.73(3H, s, -OCH $_3$), 5.06~5.27(3H, m, $\text{CO}_2\text{-CH}_2$, C-6), 5.64~5.75 (1H, m, -CH=CH(CH $_3$), C-7), 6.18(1H, d, -CH=CH(CH $_3$)), 6.94(2H, d, 벤젠환-H), 7.32 (2H, d, 벤젠환-H)

발명의 효과

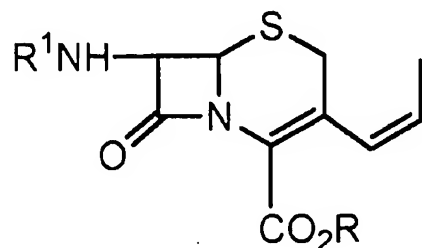
본 발명에 따라, 화학식 4의 포스포라닐리덴 세펴 화합물을 에테르를 필수 용매로 한 혼합 용매 중에서 염기의 존재하에 아세트알데하이드와 반응시켜 화학식 1의 3-(Z)-프로페닐 세펴 화합물을 제조하는 방법에 따르면, 종래의 상기 Z-이성체 함량 조절 기술에 비하여 반응 구성이 간단하고, 별도의 정제공정도 필요하지 않으며, 최초 반응단계에서의 비율조절이라 최종단계에서 조절하는 것에 비하여 원가에 부담도 주지 않으며, 특히 세프프로질의 항생물질 기준 규격에 적합한 90 내지 94%의 함유량을 유지하면서 화학식 1의 3-(Z)-프로페닐 세펴 화합물을 80% 이상의 고 수율로 수득할 수 있다.

(57) 청구의 범위

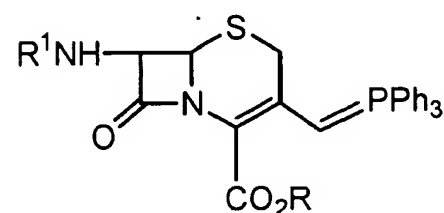
청구항 1.

하기 화학식 4의 포스포라닐리덴 세펴 화합물을 에테르를 필수 용매로 함유하는 혼합 용매 중에서 염기의 존재하에 아세트알데하이드와 반응시키는 것을 포함하는, 화학식 1의 3-(Z)-프로페닐 세펴 화합물의 선택적인 제조 방법:

화학식 1



화학식 4



상기 식에서,

R은 카르복시 보호기를 나타내고,

R¹은 수소 또는 R²CH₂CO-를 나타내며,

R²는 에틸, 2-티오펜, 페닐, p-히드록시페닐 또는 페녹시를 의미한다.

청구항 2.

제 1 항에 있어서,

에테르와 혼합되는 용매가 아세트니트릴, 테트라히드로퓨란, 1,4-디옥산, 에틸 아세테이트 및 메틸 아세테이트로 이루어진 군 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 3.

제 2 항에 있어서,

상기 용매가 테트라히드로퓨란인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 4.

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

혼합용매 중의 에테르 대 에테르 이외의 용매의 비율이 3:1 내지 1:2 범위인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5.

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

용매의 전체 사용량이 화학식 4의 포스포라닐리덴 화합물을 기준으로 5 내지 30 배(부피/중량)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 6.

제 5 항에 있어서,

용매의 전체 사용량이 화학식 4의 포스포라닐리덴 화합물을 기준으로 10 내지 20 배(부피/중량)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7.

제 1 항에 있어서,

상기 염기가 트리에틸아민, N-메탈오포린, 피롤리딘, 피페리딘, 벤질아민, 디에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 디메틸에틸아민, 디메틸벤질아민, 트리에탄올아민, 테트라메틸에틸렌디아민 및 디메틸에틸리덴디아민으로 이루어진 군 중에서 선택된 유기 염기 또는 탄산 나트륨, 수산화 나트륨, 수산화 리튬 및 수산화 칼륨으로 이루어진 군 중에서 선택된 무기 염기인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 8.

제 1 항 또는 제 7 항에 있어서,

상기 염기가 트리에틸아민 또는 수산화 나트륨인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 9.

제 7 항에 있어서,

상기 염기가 유기 염기 또는 탄산 나트륨이며, 화학식 4의 포스포라닐리덴 세펴 화합물 1.0 당량에 대하여 0.1 내지 1.0 당량 범위의 양으로 사용하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 10.

제 7 항에 있어서,

상기 염기가 수산화 나트륨, 수산화 리튬 또는 수산화 칼륨이며, 화학식 4의 포스포라닐리덴 세펴 화합물 1.0 당량에 대하여 0.01 내지 0.1당량 범위의 양으로 사용하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 11.

제 1 항에 있어서,

반응생성물이 3-(Z)-프로페닐 세펴 화합물을 90 내지 94 % 함유하는 것을 특징으로 하는 방법.